



Karoline Wenzel

Universitätsklinik für Neurologie, LKH-Univ. Klinikum Graz, Graz, Österreich

Das Restless-Legs-Syndrom

Update Diagnose und Therapie

Einleitung

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) wurde bereits 1685 erstmals von Sir Thomas Willis beschrieben. Jedoch erst 1945 erfolgte eine Charakterisierung der klinischen Symptome des RLS und der Begrifflichkeit durch Karl Axel Ekbom (Ekbohm-Syndrom). 1995 entwickelte die *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) die ersten konsensusbasierten Diagnosekriterien, die 2003 überarbeitet wurden. Diese Kriterien ermöglichten die Durchführung von zahlreichen epidemiologischen, pathophysiologischen Studien und therapeutischen Zulassungsstudien. Um die Spezifität der Leitlinien zu erhöhen, wurde 2012 eine Erweiterung hinsichtlich Differenzialdiagnosen, klinischem Schweregrad und objektiver Untersuchung durchgeführt. Die Diagnosekriterien bestehen aus fünf essenziellen Kriterien, die erfüllt sein müssen, und zusätzlichen Kriterien zur Charakterisierung von Subgruppen und Auswirkungen auf die Lebensqualität (■ Tab. 1). Unterstützende Kriterien sind das Vorhandensein von periodischen Beinbewegungen (PLMS), Ansprechen auf dopaminerge Substanzen, Fehlen von Tagesmüdigkeit bei mildem Schweregrad (eher Erschöpfung, Konzentrationsstörungen oder Depressionen) und eine positive Familienanamnese. Diese findet sich bei etwa 20 % der RLS-Patient(inn)en. Genomweite Assoziationsstudien konnten Risikovarianten in sechs genomischen Regionen identifizieren (Proteine des Eisenstoffwechsels, Proteine mit Funktionen in der Embryonalentwicklung spinaler Neurone). Frauen sind doppelt

so häufig wie Männer betroffen. Das RLS ist mit einer Prävalenz bei Kaukasiern von 3–10 % eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit. Es wird häufig fehldiagnostiziert und stark unterdiagnostiziert (korrekte Diagnose <10 % der Erkrankten).

Symptome und Verlauf

Das RLS ist charakterisiert durch einen erheblichen Bewegungsdrang, begleitet oder verursacht durch quälende Missempfindungen der Beine, seltener auch der Arme, fast ausschließlich in Ruhesituationen, besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden. Die Schmerzen werden hauptsächlich tief in der Waden- oder Oberschenkelmuskulatur lokalisiert und sind nicht oberflächlich brennend mit Taubheitsgefühl wie beim neuropathischen Schmerz. Die Beschwerden können einseitig, beidseitig oder alternierend auftreten. Im Verlauf der Erkrankung können sich Symptome auch auf andere Körperregionen z. B. Arme, Hüften, Körperstamm oder Gesicht ausbreiten. Durch Bewegung oder Aktivität werden die Missempfindungen gelindert. Im späteren Krankheitsverlauf verringert sich dieser Effekt. Es besteht meist eine zirkadiane Rhythmik mit Zunahme der Beschwerden häufig am Abend bis kurz nach Mitternacht. Auslösende Faktoren sind ruhiges Liegen oder Sitzen, längere Autofahrten oder Busreisen, Langstreckenflüge, Bettlägerigkeit bei Krankenhausaufenthalten, Kino- oder Theaterbesuche, Fernsehen, Entspannungsübungen oder Dialysebehandlungen bei Patient(inn)en mit Niereninsuffizienz.

Als Folgeerscheinung kommt es bei >90 % der behandlungsbedürftigen Pa-

tient(inn)en zu erheblichen Ein- und Durchschlafstörungen oder Erschöpfung. Im Vergleich zum Gesunden ist das Schlafprofil häufig verändert: Verlängerte Einschlafzeiten, häufigere Wachphasen, vermehrte Arousals (Weckreaktionen), Verringerung der Tiefschlafphasen, Verringerung der REM-Phasen, Verringerung der Schlaffeffizienz oder Auftreten von periodischen PLMS (ca. 85 %). Mögliche Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen konnten vor allem in Zusammenhang mit PLMS in polysomnographischen Studien hergestellt werden. Ein PLMS-Index von >10/h (Anzahl der PLMS pro Stunde Schlafzeit) wird als pathologisch angesehen. PLMS können auch unabhängig von einem RLS oder als Vorstufe auftreten. Sie nehmen mit dem Alter sowie bei einer Reihe internistischer Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme zu und können mit nächtlichen Blutdrucksteigerungen und erhöhter Herzfrequenzvariabilität einhergehen.

» Das RLS ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit

Der Krankheitsverlauf des RLS ist häufig chronisch-progredient. Zu Beginn der Erkrankung kann es wochen- bis monatelang zu weitgehend symptomfreien Intervallen kommen. Bei mildem Schweregrad ist das RLS oft intermittierend oder für mehrere Jahre spontan remittierend. Die Symptome treten erstmals häufig vor dem 50. Lebensjahr auf, bei späterem Auftreten kommt es eher zu einer schnelleren Progredienz.

Literatur bei der Verfasserin.

Tab. 1 International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) Konsensus Diagnose Richtlinien 2012 (mod. nach www.irlssg.org)**Essenzielle Kriterien (alle müssen erfüllt sein)**

- Bewegungsdrang in den Beinen, meist aber nicht immer begleitet oder subjektiv verursacht von unangenehmen Missempfindungen in den Beinen
- Der Bewegungsdrang und die Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhe- oder Inaktivitätsperioden
- Der Bewegungsdrang und die Missempfindungen bessern sich teilweise oder komplett durch Bewegung wie Gehen oder Dehnen, zumindest für die Dauer der Aktivität
- Der Bewegungsdrang und die Missempfindungen treten nur auf oder verschlechtern sich abends oder nachts
- Das Auftreten der Beschwerden kann nicht einer anderen medizinischen Ursache zugeordnet werden (z. B. Myalgien, Venenstau, Beinödeme, Arthritiden, Beinkrämpfe, lagerungsbedingt, habituelle Fußbewegungen)

Zusätzliche Kriterien für den klinischen Verlauf*Chronisch-persistierendes RLS*

Unbehandelt treten Symptome mindestens 2-mal wöchentlich im letzten Jahr auf

Intermittierendes RLS

Unbehandelt treten Symptome durchschnittlich <2-mal pro Woche im letzten Jahr auf

Zusätzliche Kriterien für die klinische Bedeutung

Die Symptome des RLS können signifikanten Stress oder eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen, in der Ausbildung, oder anderen wichtigen Bereichen aufgrund der Wirkung auf Schlaf, Energie, Alltagstätigkeiten, Verhalten, Kognition oder Stimmung erzeugen

Pathophysiologie des primären RLS

Die Pathophysiologie der Erkrankung ist weitgehend unbekannt, aufgrund des guten Ansprechens auf dopaminerge und opioide Substanzen wird eine Funktionsstörung in den entsprechenden zentralen und spinalen Neurotransmittersystemen angenommen. Umgekehrt kommt es durch Gabe von Dopaminantagonisten zu einer Verschlechterung. Anders als bei Parkinsonsyndromen finden sich keine strukturellen Veränderungen in den Basalganglien und die Ergebnisse der funktionellen Bildgebungsmethoden (PET, Spect) sind widersprüchlich. Neurophysiologische Untersuchungen zeigen eine gesteigerte spinale Erregbarkeit mit Beteiligung des nozizeptiven Systems und eine gestörte supraspinale Hemmung (Dysfunktion von dopaminergen A11-Zellen im Diencephalon).

Eisen (Fe) spielt eine große Rolle in der Pathophysiologie des RLS. Es ist Koenzym bei der Erzeugung von L-Dopa (Fe ist Koenzym der Tyrosinhydroxylase, die Tyrosin in L-Dopa umwandelt). MR-Studien haben in vivo einen Eisenmangel in der Substantia nigra gezeigt, übereinstimmend mit entsprechender Hypoechogenität im transkraniellen Ultraschall. Beim primären RLS findet man im Liquor erniedrigtes Ferritin.

Sekundäres oder mit anderen Krankheiten assoziiertes RLS

Ein RLS, das durch andere Grunderkrankungen oder Komorbiditäten bedingt ist, wird als sekundäres RLS bezeichnet.

- Nierenerkrankung, Urämie: Eine der wichtigsten symptomatischen Formen. Häufigkeit zwischen 20 und 35 %. Es besteht keine Abhängigkeit der Symptomatik von der Dauer der Nierenerkrankung oder der Länge des Zeitraums einer Dialysebehandlung.
- Stoffwechselstörungen oder hormonelle Veränderungen (z. B. Schwangerschaft).
- Pharmakologisch induziert dopaminantagonistisch wirkende Substanzen wie klassische Neuroleptika, Metoclopramid, „atypische“ Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.
- Periphere Polyneuropathien.
- Veränderungen im Eisenstoffwechsel (Eisenmangelanämie, niedrige Ferritinwerte ohne Eisenmangelanämie).
- Schwangerschaft: Manifestation des RLS meist nur während der Schwangerschaft, bei 19 bis 27 % der Schwangeren. Im Allgemeinen erst im letzten Trimenon. Bei bekanntem RLS können sich die Beschwerden während der Schwangerschaft verschlimmern, Symptome meist kurze Zeit nach Entbindung abklingend.

- Neurologische Erkrankungen: Polyneuropathien, Myelopathien, multiple Sklerose, Morbus Parkinson, spinocerebelläre Ataxien.

Untersuchungen

Der neurologische Befund ist meist unauffällig. Klinische Zeichen für eine Polyneuropathie oder Radikulopathie weisen auf ein sekundäres RLS hin.

Zum Ausschluss von Erkrankungen, die häufig mit den Symptomen eines RLS assoziiert sind, sollten laborchemisch Nierenwerte, Schilddrüsenparameter, Vitamin B12, Folsäure und Ferritin bestimmt werden. Auch bei niedrig normalen Ferritinwerten sollte eine Eisensubstitution erfolgen (Ferritin <50 µg/l). Elektrophysiologische Untersuchungen zum Polyneuropathieausschluss sind bei entsprechendem Verdacht sinnvoll, eine Polysomnographie ist bei schweren komplizierten RLS-Fällen, oder bei ausgeprägten Schlafstörungen hilfreich.

» Der Eisenstoffwechsel spielt eine wichtige Rolle beim RLS

Als Alternative kann eine Fußaktigraphie oder ein Immobilisationstest durchgeführt werden. Der Restless-Legs-Diagnose-Index ist ein Hilfsmittel zur Diagnosestellung und beinhaltet einen Fragebogen zu den essenziellen Kriterien sowie zur

Familienanamnese, den polysomnographischen Befunden und den Differenzialdiagnosen.

Therapie

Wenn die Symptomatik einen Leidensdruck verursacht, sollte eine Therapie begonnen werden, da es sonst zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen kann (REST-Studie). Die Therapie der Symptome mit dopaminergen Substanzen ist seit Jahrzehnten die Standardtherapie des primären RLS. Auch Opioide und Antikonvulsiva werden eingesetzt. Die Datenlage zu allen Substanzen ist sehr unterschiedlich und wurde in den DGN-Leitlinien und in den Empfehlungen der IRLSSG, EURLSSG (European RLS Study group) und der RLS Foundation evaluiert und zusammengefasst und die Empfehlungen unter Berücksichtigung von Therapiestadium und Komplikationen publiziert.

Prinzipiell sollten Dopaminagonisten (Rotigotin 1 bis 3 mg, Pramipexol 0,18 bis 0,35 mg pro Tag, Ropinirol) bei De-novo-Patient(inn)en in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden, die Retardformen haben ein niedrigeres Augmentationsrisiko, sind jedoch mit Ausnahme von Rotigotin transdermal in Österreich nicht zugelassen. Impulskontrollstörungen als Nebenwirkung wurden dosisabhängig und eher bei Frauen bei 6–17 % bei RLS-Patient(inn)en beschrieben. Levodopa sollte nur noch bei sporadischem RLS als Bedarfsmedikation oder als diagnostischer Test (100/25 oder 200/50 mg 1 Stunde vor Schlafengehen) eingesetzt werden. Es wird wegen der hohen Augmentationsrate nicht mehr für die reguläre Therapie des täglichen RLS empfohlen. Dennoch ist es in Österreich und Deutschland das immer noch am häufigsten verschriebene Medikament bei RLS. Langsam wirksamen Substanzen sollte bei signifikanter Beeinträchtigung tagsüber durch das RLS der Vorzug gegeben werden. Zusätzlich stehen auch Alpha-2-Delta-Liganden zur Verfügung, die besonders bei schmerzhafter RLS-Symptomatik, Schlafstörungen oder bei bestehenden Kontraindikationen zu einer dopaminergen Therapie zur Verfügung stehen.

In den Empfehlungen der IRLSSG werden sie auch als First-line-Therapie eingesetzt. Eine rezente Studie hat eine gute Wirksamkeit von Pregabalin bei Behandlung des RLS bis zu einem Jahr, auch im Vergleich zu Pramipexol gezeigt.

» RLS-Patienten leiden unter erheblichen Ein- und Durchschlafstörungen

Für Patienten, die unter konventioneller Therapie nicht ausreichend zu behandeln waren, wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit Oxycodon retard/Naloxon, mit Langzeit-Follow-up bis zu 1 Jahr eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen. Eine Augmentation wurde in dieser Studie nicht beobachtet. Das Präparat wurde 2015 als Second-line-Therapie für Patient(inn)en mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischen RLS zugelassen.

Bei Wirkverlust unter Dopaminagonisten kann auch eine Kombination

mit einer nichtdopaminergen Substanz versucht werden. Bei schweren therapieresistenten Patient(inn)en kann niedrig dosiertes Methadon versucht werden. Bei RLS während der Schwangerschaft sollte eine medikamentöse Therapie vermieden und auf einen ausreichenden Eisenspeicher geachtet werden.

In der Therapie der sekundären RLS-Formen gibt es keine spezifischen Leitlinien, die jeweils kausale Therapie, insbesondere die Eisensubstitution bzw. die Therapie von neuropathischen Schmerzen, ist vordergründig.

Evidenz der einzelnen Substanzen aus Studien

Non-Ergot-Dopaminagonisten

- Pramipexol (0,18–0,54 mg/Tag): Effektiv für kurzzeitige Behandlung von primärem RLS bis zu 6 Monaten (Level A), wahrscheinlich effektiv für langzeitige Behandlung für 1 Jahr (Level B), möglicherweise effektiv für

Hier steht eine Anzeige.



langzeitige Behandlung für 10 Jahre bei 10–40 % der Patient(inn)en (Level C).

- Ropinirol (1–3 mg/Tag): Effektiv für kurzzeitige Behandlung bis zu 6 Monaten (Level A), wahrscheinlich effektiv für langzeitige Behandlung für 1 Jahr (Level B), unzureichende Datenlage für langzeitige Behandlung ab 1 Jahr.
- Rotigotin (1–3 mg transdermal/24 h): Effektiv für kurzzeitige Behandlung bis zu 6 Monaten (Level A), wahrscheinlich effektiv für langzeitige Behandlung bis zu 5 Jahren bei ca. 43 % der Patient(inn)en, welche die Therapie tolerieren und keine Augmentation oder Wirkverlust erleiden (Level B).

Ergot-Dopaminagonisten

Zusammengefasst können Cabergolin und Pergolid aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (v. a. Fibrose) nicht mehr als First-line-Medikamente empfohlen werden, außer bei für alle anderen Alternativen therapierefraktäre Patient(inn)en. Wenn verwendet, ist ein kardiopulmonales Monitoring notwendig.

Levodopa

- Levodopa/Benserazid: Wahrscheinlich effektiv bis zu 2 Jahren bei 24–40 % der Patient(inn)en, welche die Therapie tolerieren und weder Augmentation noch Wirkverlust erleiden (Level B).

Alpha-2-Delta-Liganden

- Pregabalin (bis 300 mg/Tag): Effektiv bis zu 1 Jahr (Level A) unzureichende Datenlage für langzeitige Wirkung.
- Gabapentin (bis 1800 mg/Tag): gute Erfahrungen aber unzureichende Datenlage.
- Gabapentin enacarbil: Wahrscheinlich effektiv bis zu 1 Jahr (Level B), unzureichende Datenlage für langzeitige Wirkung, nur in den USA erhältlich!
- Andere Antikonvulsiva: Keine ausreichende Evidenz für Wirksamkeit

psychopraxis.neuropraxis 2016 · 19:141–145 DOI 10.1007/s00739-016-0318-x
© The Author(s) 2016

K. Wenzel

Das Restless-Legs-Syndrom. Update Diagnose und Therapie

Zusammenfassung

Im Jahre 1995 entwickelte die International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) die ersten konsensusbasierten Diagnosekriterien, welche 2003 überarbeitet wurden. Diese Kriterien ermöglichten die Durchführung von zahlreichen epidemiologischen, pathophysiologischen Studien und therapeutischen Zulassungsstudien. Um die Spezifität der Leitlinien zu erhöhen, wurde 2012 eine Erweiterung hinsichtlich Differenzialdiagnosen, klinischem Schweregrad und objektiver

Untersuchung durchgeführt. Das RLS ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit. Es wird häufig fehl- und stark unterdiagnostiziert. Eine symptombezogene Therapie mit dopaminergen Substanzen ist Standardtherapie des primären RLS, jedoch werden auch Opioide eingesetzt.

Schlüsselwörter

Restless-Legs-Syndrom · Diagnosekriterien · Therapie · Dopaminagonisten · Augmentation

Restless legs syndrome. Update on diagnosis and therapy

Abstract

In 1995, the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) developed the first consensus-based diagnostic criteria, which were revised in 2003. These criteria allowed the implementation of numerous epidemiological, pathophysiological, and therapeutic approval studies. To increase the specificity, the guidelines were augmented regarding differential diagnoses, clinical severity, and objective examination in 2012. RLS, one of the most common neurological

diseases worldwide, is often misdiagnosed and greatly underdiagnosed. Symptomatic treatment with dopaminergic agents is standard treatment for primary RLS; however, opioids are also used.

Keywords

Restless Legs Syndrome · Diagnostic criteria · Treatment · Dopamine agonists · Augmentation

von Lamotrigin, Topiramaten, Levetiracetam oder Oxcarbazepin.

Opioide

- Oxycodonhydrochlorid/Naloxon (5/2,5–60/30 mg/Tag): Effektiv bis zu 1 Jahr (Level A) als second-line Therapie.
- Andere Opioide: Werden als Second-line-Therapie eingesetzt, die Datenlage ist jedoch unzureichend.

Augmentation

Augmentation, erstmals 1996 beschrieben, ist die wichtigste zu beachtende Nebenwirkung der dopaminergen Therapie bei RLS und tritt vor allem unter L-Dopa-Therapie auf. 2007 wurden für die Augmentation eigene Diagnosekriterien publiziert. Sie ist charakterisiert durch einen früheren Beginn der Sym-

ptomatik im 24-h-Verlauf, schnelleres Einsetzen der Beschwerden, wenn sich die Patienten in Ruhe befinden, Ausdehnen der Beschwerden auf andere Körperbereiche unter stabiler Therapie, Wiederzunahme der Intensität der Beschwerden (kann aber auch ein Nachlassen der Wirksamkeit der aktuellen Dosierung des verabreichten Medikaments sein, Toleranz). Schon Dosierungen (L-Dopa) über 200 mg/24 h können zur Augmentation führen. Eine erste kontrollierte Studie (CALDIR) zeigt einen höheren Prozentsatz von Augmentation unter L-Dopa/Benserazid im Vergleich zu Cabergolin. Kürzer wirk-same Dopaminagonisten haben auch ein höheres Risiko als die retardierten Formulierungen. Niedrige Ferritinwerte sind ebenfalls ein Risikofaktor für eine Augmentation. Bevor eine Medikamentenumstellung erfolgt, sollte daher zuerst der Ferritin-Wert bestimmt und ab Wer-

ten von $<75 \mu\text{g/ml}$ substituiert werden. Auch andere Begleitumstände wie Schlafentzug, Alkohol, Blutverlust oder RLS-aggravierende Medikamente wie Antidepressiva oder Dopaminantagonisten sollten evaluiert werden. Bei Einnahme von kurzwirksamen Dopaminagonisten kann eine frühere Einnahmezeit oder Umstellung auf ein Retardpräparat helfen. Bei schwerer Augmentation sollte der Dopaminagonist auf einen Alpha-2-Delta-Liganden oder ein Opioid (Oxycodonhydrochlorid/Naloxon) umgestellt werden.

Fazit für die Praxis

- 2012 Erweiterung der konsensusbasierten Diagnosekriterien: Differenzialdiagnosen, klinischer Schweregrad, objektive Untersuchungen durchgeführt.
- Mögliche Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen in Zusammenhang mit PLMS in polysomnographischen Studien.

- Bei Leidensdruck Therapiebeginn, da sonst die Gefahr einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (REST-Studie) besteht. Symptombezogene Therapie mit dopaminergen Substanzen ist Standardtherapie des primären RLS. Auch Opioide und Antikonvulsiva werden eingesetzt.
- Cave Augmentation: Früherer Beginn der Symptomatik im 24-Stunden-Verlauf, schnelleres Einsetzen der Beschwerden, wenn sich die Patienten in Ruhe befinden, Ausdehnen der Beschwerden auf andere Körperbereiche unter stabiler Therapie, Wiederzunahme der Intensität der Beschwerden.
- Therapie: Initial niedrigdosiert beginnend mit Dopaminagonisten, bei Augmentation retardierte Dopaminagonisten; Alternative Alpha-2-Delta-Liganden, Opioide. Neuzulassung für schweres RLS: Oxycodonhydrochlorid/Naloxon.

Korrespondenzadresse



Dr. K. Wenzel

Universitätsklinik für Neurologie, LKH-Univ. Klinikum Graz
Auenbruggerplatz 22,
8036 Graz, Österreich
karoline.wenzel@medunigraz.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Vortragshonorare von Böhlinger Pharma und UCB Pharma

Dieser Beitrag beinhaltet keine von der Autorin durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Hier steht eine Anzeige.